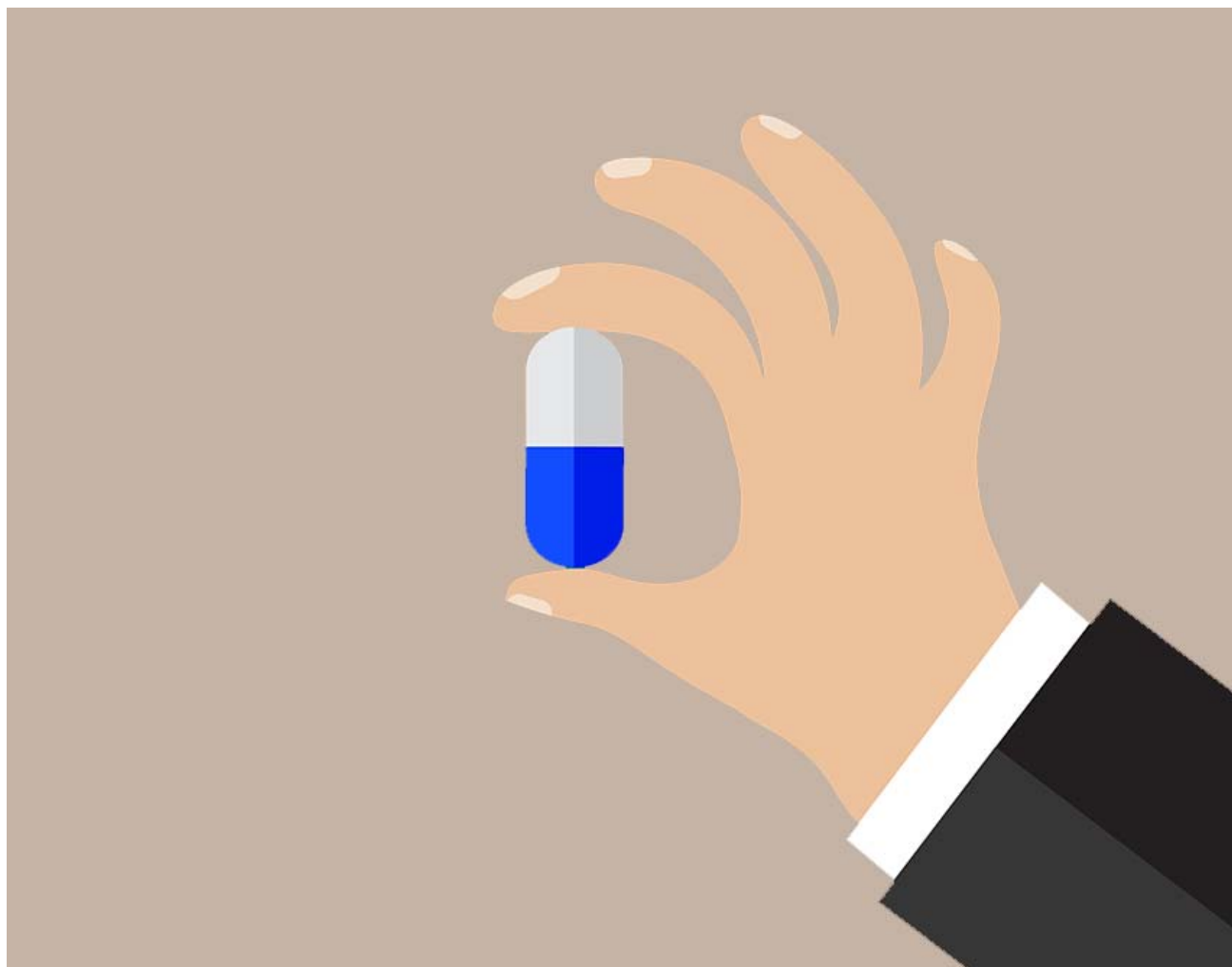


JULKAISTU NUMEROSSA 1/2012  
LÄÄKKEIDEN HAITTAVAIKUTUKSET

# Haittavuosi 2011

*Annikka Kalliokoski / Julkaistu 26.4.2016*



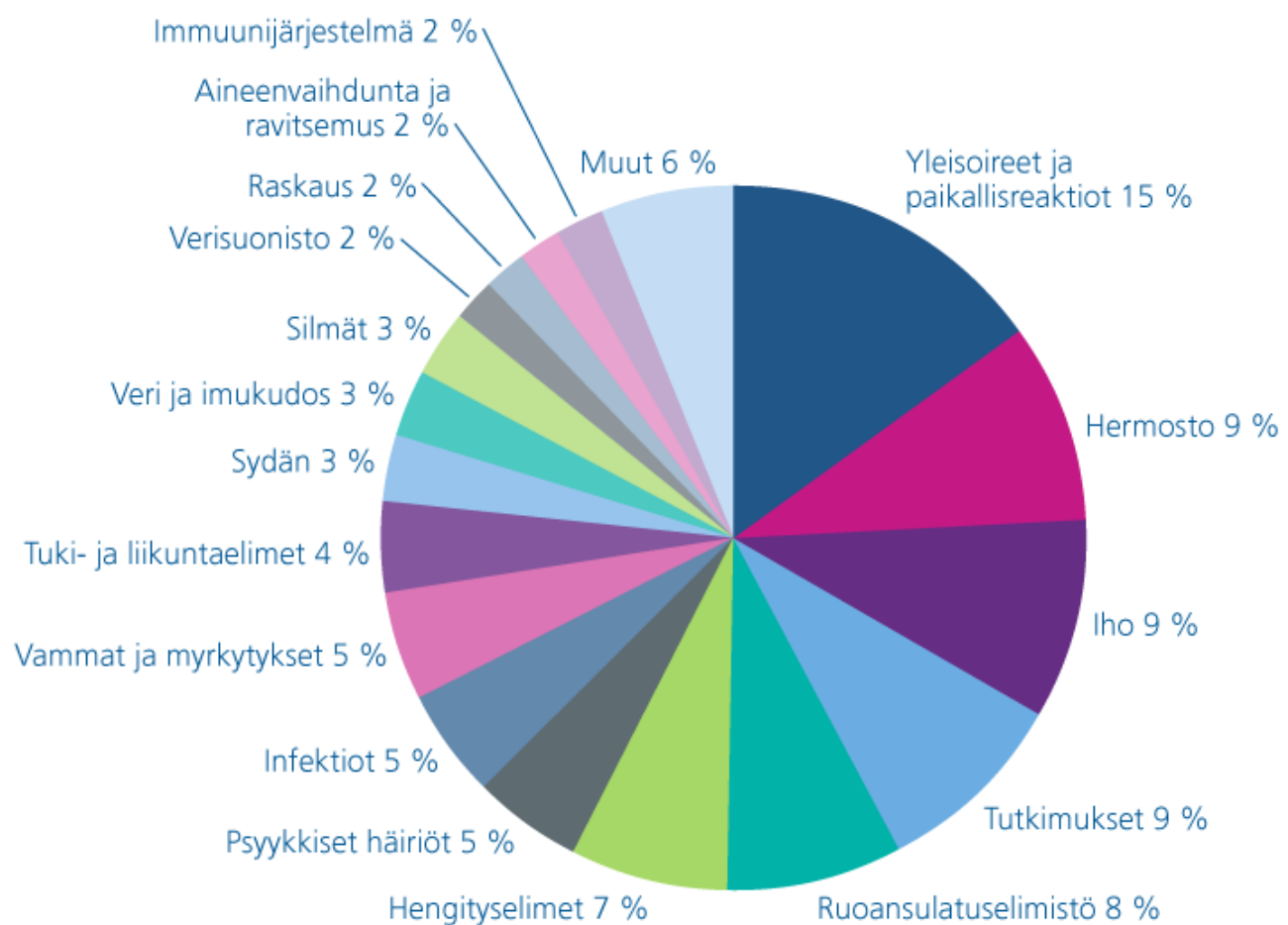
Vuonna 2011 Fimean haittavaikutusrekisteriin tuli 1 371 ilmoitusta 399 lääkkeestä. Kymmenen ilmoitusta tai enemmän tuli 32 lääkkeestä. Ilmoitetuimpien lääkkeiden joukkoon nousi ensimmäistä kertaa veren hyytymistä estävä lääke dabigatraani sekä vuosikymmeniä käytössä ollut diabeteslääke metformiini.

Fimean haittavaikutusrekisteriin saatiin vuonna 2011 yhteensä 1 371 ilmoitusta epäillystä lääkkeen haittavaikutuksesta. Rokotteet eivät sisälly tähän lukuun. Ilmoittajat olivat lääkkeen määräämiseen tai toimittamiseen oikeutettuja henkilöitä. Jälkimmäisen ryhmän muodostavat farmaseutit ja proviisorit, joilta tuli 11 % ilmoituksista.

Ilmoituksista 71 % sisälsi vakaviksi luokiteltuja haittavaikutuksia. Haitan kokeneista 63 % oli naisia ja 36 % miehiä. Tavallisimmin kyseessä oli 55–69-vuotias henkilö (ikä oli mainittu 87 % ilmoituksista).

Haittavaikutuksia oli yhteensä 3 479, joten yhdessä ilmoituksessa mainittiin keskimäärin 2,6 haittavaikutusta. Erilaisia haittatermejä oli 1 525. Kohde-elinryhmittäin tarkasteltuna eniten ilmoitettiin yleisoireista ja lääkkeen antopaikan oireista sekä hermostoon tai ihoon kohdistuneista haitoista (kuvio 1). Yleisoireista ja antopaikan oireista tavallisimpia olivat kuume, infuusiokohdan reaktio, uupumus, huonovointisuus, lääkevasteen puuttuminen, väsymys ja lääkkeiden yhteisvaikutus. Hermostoon kohdistuvista oireista tavallisimpia olivat heitehuimaus ja päänsärky, iho-oireista nokkosrokko, ihottuma ja kutina.

*Kuvio 1. Eri elinjärjestelmiin kohdistuvien haittavaikutusten  
(n = 3 479) osuudet vuonna 2011.*



### Kaksi uutta lääkettä ilmoitetuimpien joukkoon

Ilmoituksia tuli 399 lääkeaineesta, joista useimmista (73 %) saatiin enintään kolme ilmoitusta.

Lääkeaineita, joista tuli kymmenen ilmoitusta tai enemmän, oli vuonna 2011 yhteensä 32 (taulukko 1). Ilmoitetuimpien lääkkeiden joukkoon nousi ensimmäistä kertaa veren hyytymistä estävä lääke dabigatraani sekä vuosikymmeniä käytössä ollut diabeteslääke metformiini.

Dabigatraanille myönnettiin myyntilupa 2008 ortopedisten leikkausten tukosprofylaksiin. Sen käyttöaihe laajeni elokuussa 2011 eteisvärinään liittyvien aivohalvausten estoon. Dabigatraanin haitat kuvataan alempana ("Antikoagulantit").

Metformiinista on yleensä tullut hieman alle kymmenen ilmoitusta vuosittain, ja viime vuonna ilmoituksia oli yhteensä 11. Näistä seitsemässä haittana oli maitohappoasidoosi. Tavallisimmat maitohappoasidoosille altistavat tekijät ovat olleet runsas alkoholin käyttö sekä munuaisten tai maksan vaajatoiminta (Kalliokoski 2011). Yhdessä ilmoituksessa mainittiin ihon herkistyminen auringonvalolle metformiinin aloittamisen jälkeen.

*Taulukko 1. Vuonna 2011 useimmiten haittavaikutusilmoituksissa esiintyneet lääkeaineet. Vuoteen 2010 verrattuna uudet lääkeaineet ilmoitetuimpien joukossa on merkitty tähdellä (\*).*

Lääkeaine	Kauppanimiä	Ilmoitusten lukumäärä
Dosetakseli	Docetaxel Actavis, Taxotere	50
Levonorgestreeli	Mirena	45
Rituksimabi	Mabthera	41
Infliksimabi	Remicade	41
Klotsapiini	Froidir, Leponex	38
Adalimumabi	Humira	30
Risperidoni	Risperdal	27
Levodopa, karbidopa*	Duodopa	26
Etanersepti	Enbrel	24
Pregabaliini	Lyrica	24
Metyylifenidaatti	Concerta, Equasym	22
Etinyyliestradioli, etonogestreeli	Nuvaring	21
Ketiapiini	Ketipinor, Seroquel	21
Varenikliini	Champix	18
Kapesitabiini	Xeloda	17
Aripipratsoli	Abilify	14
Duloksetiini*	Cymbalta, Yentreve	14
Dabigatraani*	Pradaxa	13
Rivaroksabaani	Xarelto	13
Simvastatiini	Lipcut	13
Vafariini*	Marevan	12
Atorvastatiini*	Lipitor, Orbeos	12
Nitrofurantoiini	Nitrofur-C	12
Etorikoksibi	Arcoxia	12
Olantsapiini	Zypadhera, Zyprexa	12
Sulfasalatsiini*	Salazopyrin	11
Metformiini*	Diformin, Metforem	11
Etinyyliestradioli, drospirenoni	Yasmin, Yasminelle, Yaz	11
Metotreksaatti*	Trexan	11
Lamotrigiini*	Lamictal	10
Venlafaksiini*	Efexor	10
Rivastigmiini*	Exelon	10

**Paikallisreaktioiden arviointi lisäsi dosetakselin ilmoitusten määrää**

Dosetakseliin liittyvistä 50 ilmoituksesta 36 koski Docetaxel Actavis -valmisteen käyttöön siirtymisen jälkeen ilmenneitä infuusiopaikan reaktioita. Ilmoituksia tuli kolmesta eri sairaalasta, joissa noin 5 %:lle valmistetta saaneista tuli ihoreaktio 0–10 päivää infuusiosta käden infuusiokohtaan tai sen yläpuolelle. Yleensä reaktio ei ollut vakava, mutta kuitenkin potilasta haittaava.

Fimean tietoon tuli kyseisiä haittoja tavanomaista enemmän, kun ilmiön syytä selviteltiin sairaaloista. Lääkkeen säilytys ja infuusion valmistus oli tapahtunut ohjeiden mukaan. Asiaa selvitettiin myös Euroopan lääkeviraston (EMAn) lääketurvatyöryhmässä, joka totesi kokouksessaan helmikuussa 2012, että lisääntyneille paikallisreaktioille ei löytynyt mitään erityistä selitystä. Muissa EU-maissa ei vastaavia tapauksia ole tullut ilmi.

Muut dosetakseliin liittyvät haittavaikutusilmoitukset kuvasivat muun muassa erilaisia allergisia oireita. Kolmessa ilmoituksessa mainittiin alaselkäkipu ja yhdessä luustokipu sekä neutropeeninen infektio.

### **Vakavuusperusteen muutos lisäsi Mirenan ilmoitusten määrää**

Euroopan lääkeviraston alaisuudessa on kehitetty niin kutsuttu IME-lista (IME, important medical event). Listassa on mainittu ne haittatermit, jotka voidaan ajatella vakaviksi niiden lääketieteellisen merkittävyyden vuoksi. Listan käyttö ei ole pakollista, mutta sen on arveltu helpottavan haittavaikutusten luokittelua.

Levonorgestreelia sisältävän Mirena-kierukan myyntiluvan haltija otti IME-listan käyttöön kesäkuun 2011 alussa. Sen jälkeen kaikki gynekologiset verenvuodot tiputteluvuoto mukaan lukien on luokiteltu vakaviksi, jolloin niitä koskevat ilmoitukset on toimitettu Fimeaan. Tammikuun 2011 alusta kesäkuun alkuun Fimeaan ilmoitettiin yksi kohtutulehdukseen liittynyt verenvuoto, listan käyttöönoton jälkeen gynekologisista vuodoista tuli 15 ilmoitusta.

Mirenan vuosia käytössä ollut takuujärjestelmä voi myös vaikuttaa ilmoitusaktiivisuuteen. Järjestelmän perusteella Mirenan käyttäjä voi saada korvausta, jos Mirenan asettamisen jälkeen on tullut kierukan poistoon johtavia haittoja.

Mirenan käytön yhteydessä ilmoitettiin myös ei-toivotusta raskaudesta (12 ilmoitusta, yksi näistä ektooppinen raskaus), kierukan poistumisesta tai sijainnista muualla kuin kohdussa (11 ilmoitusta, osassa lisäksi ei-toivottu raskaus), kohtutulehduksesta (neljä ilmoitusta) ja kohdun perforaatiosta (kaksi ilmoitusta).

## **Muut ehkäisyvalmisteet**

Etinyyliestradiolia ja etonogestreeliä sisältävästä Nuvaring-ehkäisyrenkaasta tuli yhteensä 21 ilmoitusta. Niissä kaikissa oli haittana ei-toivottu raskaus. Kahdeksassa tapauksessa tiedettiin, että valmistetta oli käytetty ohjeiden vastaisesti. Renkaan käytössä oli esimerkiksi pidetty taukoja tai oli käytetty 3–4 rengasta peräkkäin.

Etinyyliestradiolia ja drospirenonia sisältävästä ehkäisytablettista (Yasmin, Yasminelle tai Yaz) saaduista 11 ilmoituksesta kuudessa oli mainittu ei-toivottu raskaus. Kolmessa ilmoituksessa mainittiin kallonsisäinen laskimo- tai valtimotukos.

## **Rituksimabi**

Rituksimabiin liittyvistä haitoista saatiin 41 ilmoitusta. Suurin osa haitan kokeneista sairasti nivelreumaa ja 21 ilmoitusta tuli ei-interventionaalisesta nivelreumatutkimuksesta. Kolmella potilaalla oli krooninen lymfaattinen leukemia, yhdellä follikulaarinen lymfooma, kahdella Wegenerin granulomatoosi ja yhdellä systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Ilmoitetut haitat olivat useimmiten odotettuja eli Mabtheran valmisteyhteenvedossa mainittuja. Neutropeniasta, leukopeniasta tai agranulosytoosista oli yhdeksän ilmoitusta. Jokin infektio mainittiin 16 ilmoituksessa, näistä osa liittyi neutropeniaan. Yhdeksässä ilmoituksessa mainittiin nivelhaitta, useimmiten niveltulehdus. Sydämeen kohdistuva haitasta, kuten koronaaritautikohtauksesta, eteisvärinästä tai sydämen vajaatoiminnasta, oli kahdeksan ilmoitusta. Infuusioreaktiosta ja interstitiaalipneumoniitista oli kummastakin kolme ilmoitusta.

## **Infliksimabi, adalimumabi ja etanersepti**

Etanerseptia käytetään nivelreuman, psoriaasiartriitin, selkärankareuman sekä läiskäpsoriaasin hoitoon, adalimumabia edellisten lisäksi Crohnin taudin ja infliksimabia Crohnin taudin ja colitis ulcerosan hoitoon. Joissakin käyttöaiheissa hoitoon liitetään metotreksaatti.

Infliksimabista saatiin 41 ilmoitusta. Erilaisista infuusioon liittyvistä tai myöhemmin ilmaantuneista yliherkkyysoireista mainittiin 15 ilmoituksessa. Seitsemässä ilmoituksessa kuvattiin jokin infektio, yksi näistä oli keuhkotuberkuloosi. Maksaan kohdistuvista haitoista mainittiin kolmessa ilmoituksessa, syövästä ja keuhkoemboliasta oli kummastakin kaksi ilmoitusta. Kahdelle tulehduksellista suolistosairautta potevalle ilmaantui ihopsoriaasi infliksimabihoidon aikana.

Adalimumabista saaduista 30 ilmoituksesta kahdeksassa mainittiin jokin infektio, neljässä jokin kiinteä kasvain, yhdessä lymfooma ja yhdessä krooninen lymfaattinen leukemia. Erilaisista

verisuonitukoksista oli neljä ilmoitusta, sydämeen kohdistuneista haitoista kolme ilmoitusta ja neuropatioista kolme ilmoitusta.

Etanerseptistä saatiin 24 ilmoitusta. Kymmenessä ilmoituksessa mainittiin jokin infektio, yksi näistä oli keuhkotuberkuloosi. Syövästä tai sen esiasteesta oli neljä ilmoitusta.

### **Psykoosilääkkeet**

Klotsapiinin käyttöön liittyviä epäiltyjä haittoja ilmoitettiin 38 kertaa. Agranulosytoosista, neutro- tai leukopeniasta oli 18 ilmoitusta, näistä kuudessa mainittiin lisäksi jokin infektio, vakavimmillaan septinen shokki. Sydämeen kohdistuvista haitoista saatiin kahdeksan ilmoitusta, yleisimmin kyseessä oli QT-ajan pidentyminen (neljä ilmoitusta). Leukosytoosista oli kaksi ilmoitusta, rabdomyolyysista ja pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä kummastakin yksi ilmoitus.

Risperidoni oli epäiltynä lääkkeenä 27 kertaa. Riittämättömästä lääkevasteesta ilmoitettiin viidesti. Erilaisia liikehäiriötä oli kuvattu viidessä ja painonnousu neljässä ilmoituksessa. Sydänhaitoista oli kolme ilmoitusta ja hyperprolaktinemiaan liittyvistä oireista kaksi ilmoitusta.

Ketiapiini oli epäiltynä lääkkeenä 21 kertaa. Useimmiten ilmoitettiin valkosolujen niukkuudesta (neljä ilmoitusta), maksa-arvojen poikkeamista (kolme ilmoitusta), virtsaretentiosta ja pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä (kummastakin kaksi ilmoitusta).

Aripipratsolin 14 ilmoituksesta viidessä mainittiin psykoosin paheneminen tai jokin muu psyykkinen oire, neljässä mainittiin jokin liikehäiriö, kolmessa pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä ja kahdessa valkosolujen niukkuus.

Olantsapiinin (yhteensä 12 ilmoitusta) käyttöön liittyen ilmoitettiin sekä liikehäiriöstä että pahanlaatuisesta neuroleptioireyhtymästä kolmesti. Psykkisistä oireista ja valkosolujen niukkuudesta oli kummastakin kaksi ilmoitusta.

### **Levodopaa ja karbidopaa sisältävät yhdistelmävalmisteet**

Levodopaa ja karbidopaa sisältävä yhdistelmävalmiste oli epäiltynä lääkkeenä 26 kertaa. Useimmiten (21 ilmoituksessa) epäiltynä valmisteena oli Duodopa-geeli, joka annostellaan suoraan ohutsuolen yläosaan, pitkäaikaisessa käytössä vatsanpeitteiden läpi asennetun letkun kautta. Duodopa on tarkoitettu pitkälle edenneen, levodopaan reagoivan Parkinsonin taudin hoitoon, kun muut saatavilla olevat parkinsonilääkkeiden yhdistelmät eivät tuota tyydyttävää hoitotulosta.

Suurimmassa osassa Duodopan ilmoituksia oli kyse geelin annosteluun liittyvästä ongelmasta, esimerkiksi annosteluletkun irtoamisesta tai toimimattomuudesta, tai letkun läpimenoaukon tulehduksesta. Useassa ilmoituksessa kuvattiin myös itse Parkinsonin tautiin liittyviä oireita.

### **Pregabaliini**

Pregabaliini on tarkoitettu neuropaattisen kivun, epilepsian ja yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon. Pregabaliinin 24 ilmoituksesta 15 koski haittaa neuropaattista kipua potevalla potilaalla ja neljä ahdistuneisuushäiriötä sairastavalla potilaalla, loppuissa tapauksissa käyttöaihetta ei ollut mainittu.

Tavallisimmin ilmoitettiin erilaisista neurologisista oireista (yhteensä 12 ilmoitusta). Pregabaliiniin kuvattiin liittyvän esimerkiksi huimausta, uneliaisuutta, sekavuutta ja unohtelutaipumusta. Lääkeriippuvuudesta tai -väärinkäytöstä mainittiin kolmessa ilmoituksessa. Pregabaliinin väärinkäyttö on yleistä päihdeongelmaisten potilaiden keskuudessa, joten päihderiippuville pregabaliinia ei tulisi määrätä lainkaan (Joukanen 2011).

### **Keskushermostoa stimuloivat lääkkeet ja masennuslääkkeet**

Aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon käytettävästä metyylifenidaatista tuli 22 ilmoitusta. Sydämeen kohdistuvista haitoista, useimmiten erilaisista rytmihäiriöistä, ilmoitettiin kahdeksan kertaa. Erilaisista psykiatrisista oireista, muun muassa aggressiivisuudesta ja levottomuudesta, oli seitsemän ilmoitusta. Kasvun hidastuminen kuvattiin kolmessa ilmoituksessa.

Alzheimerin taudin hoitoon käytettävä antikoliiniesteraasi rivastigmiini oli epäiltynä lääkkeenä kymmenen kertaa. Tavallisimmin ilmoitettiin Exelon-depotlaastariin liittyvästä ihoreaktiosta (kolme ilmoitusta).

Duloksetiinin 14 ilmoituksesta kolmessa mainittiin lääkkeen lopettamiseen liittyviä oireita. Glaukooma tai maksaan kohdistuva haitta mainittiin kumpikin kahdessa ilmoituksessa. Yhdessä ilmoituksessa kuvattiin duloksetiinin johtaneen varfariinin käyttäjällä INR-arvon nousuun sekä hematooman syntyyn.

Venlafaksiini oli epäiltynä lääkkeenä kymmenen kertaa. Ainoastaan huimauksesta mainittiin kahdesti, muut haitat olivat sekalaisia.

### **Varenikliini**



Varenikliinin (yhteensä 18 ilmoitusta) käytön yhteydessä ilmoitettiin useimmiten psykiatrisista oireista, kuten aggressiivisuudesta tai depressiosta (seitsemän ilmoitusta). Kahdessa tapauksessa aggressiivisuuden katsottiin liittyvän varenikliinin interaktioon alkoholin kanssa. Erilaisista iho-oireista ilmoitettiin neljästi.

### **Solunsalpaajat**

Muun muassa paksu- ja peräsuolisyövän sekä rintasyövän hoitoon käytettävästä kapesitabiinista saatiin 17 ilmoitusta. Rintakivusta tai koronaaritautikohtauksesta oli kahdeksan ilmoitusta. Käsi- ja jalkaoireyhtymästä oli kaksi ilmoitusta.

Metotreksaatin 11 ilmoituksesta neljässä kuvattiin keuhkoinfiltraatti. Myös erilaisista infektioista ilmoitettiin neljästi.

### **Antikoagulantit**

Dabigatraani oli epäiltynä lääkkeenä 13 ilmoituksessa. Seitsemässä ilmoituksessa käyttöaiheeksi mainittiin eteisvärinään liittyvä tromboosin esto. Kuudessa ilmoituksessa haittana oli verenvuoto, useimmiten suolistosta. Kahdessa ilmoituksessa haittana olivat TIA-kohtaukset ja kahdessa laskimotukos.

Rivaroksabaanista saatiin myös 13 ilmoitusta. Missään niistä ei ollut mainittu eteisvärinää käyttöaiheena. Kuudessa ilmoituksessa kuvattiin syvä laskimotukos, kahden ilmoituksen potilaalle oli kehittynyt myös keuhkoveritulppa. Rivaroksabaanin käyttäjän postoperatiivinen vuoto mainittiin kahdessa ilmoituksessa. Duodenaaliulkus ja kallonsisäinen verenvuoto mainittiin kumpikin yhdessä ilmoituksessa.

Varfariinin 12 ilmoituksesta seitsemässä mainittiin INR-arvon nousu. Verenvuoto mainittiin myös seitsemässä ilmoituksessa, kolmella potilaalla vuoto oli kallonsisäinen. Lääkeyhteisvaikutusepäilystä mainittiin viisi kertaa. Interaktoivat lääkkeet olivat roksitromysiini, duloksetiini, buprenorfiini ja silmään annosteltava diklofenaakki.

### **Statiinit**

Simvastatiinista saatiin 13 ilmoitusta, atorvastatiinista 12 ilmoitusta, rosuvastatiinista neljä ilmoitusta ja pravastatiinista yksi ilmoitus. Tavallisimmin ilmoitettiin erilaisista lihasoireista, kuten lihaskivuista ja -krampeista, rhabdomyolyyysistä tai CK-arvon noususta (11 ilmoitusta). Maksa-arvojen poikkeamista ja unettomuudesta mainittiin kummastakin kolmessa ja pankreatiitista kahdessa ilmoituksessa.

## Muut lääkkeet

Nitrofurantoiinin 12 ilmoituksesta yhdeksässä mainittiin keuhkoinfentraatti. Useimmiten nitrofurantoiinia oli käytetty pitkään virtsatieinfektion estohoitoon ennen keuhkoinfentraatin havaitsemista, mutta kahden potilaan oireet olivat alkaneet noin viikon kuluttua hoidon aloituksesta.

Etorikoksibin 12 ilmoituksesta allergisesta reaktiosta, sydämen vajaatoiminnasta, veriulosteista ja makuaistin häiriöistä oli kustakin kaksi ilmoitusta. Sulfasalatsiinin (yhteensä 11 ilmoitusta) tavallisin haitta oli neutropenia (neljä ilmoitusta).

Lamotrigiinin 10 ilmoituksesta kuudessa kuvattiin iho-oireita. Vakavimmillaan kyseessä oli toksinen epidermaalinen nekrolyysi, jossa oireet etenivät kattamaan ihon laaja-alaisesti huolimatta siitä, että lääke lopetettiin ensimmäisten iho-oireiden ilmaantumisen jälkeen. Toiselle potilaalle kehittyi lääkkeeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) neljä viikkoa lamotrigiinin aloituksesta. Tällä potilaalla iho-oireiden lisäksi myös limakalvot rikkeytyivät ja systeemioireina olivat kuume, lymfadenopatia, hepatiitti ja hengitysvaikeudet. Iho-oireet ovat tunnettuja lamotrigiinin haittoja.



**Annikka Kalliokoski**

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

## LISÄÄ AIHEESTA

### Eläinlääkkeiden haittavaikutukset 2012

([http://sic.fimea.fi/3\\_2013/elainlaakkeiden\\_haittavaikutukset\\_2012](http://sic.fimea.fi/3_2013/elainlaakkeiden_haittavaikutukset_2012))

### Lisäseurannassa olevat lääkkeet

([http://sic.fimea.fi/3\\_2013/lisaseurannassa\\_olevat\\_laakkeet](http://sic.fimea.fi/3_2013/lisaseurannassa_olevat_laakkeet))

## KIRJALLISUUTTA

Joukanen S. Pregabaliinin väärinkäyttö on lisääntynyt. Suom Lääkäril 2011; 66(9): 756–9.

Kalliokoski A. Metformiini ja maitohappoasidoosi – varo viinaa! Sic!-verkkolehti 1/2011 (julkaistu 10.3.2011).

